

**Исследование
показателей
белкового обмена**

Белки представляют собой высокомолекулярные азотсодержащие полипептиды, состоящие более чем из 20 аминокислот. К белкам относятся соединения, имеющие Мм больше 10000 Да.

Различают простые и сложные белки. Простые белки имеют только АК, а сложные – и не аминокислотные компоненты: гем, производные витаминов, липидные и углеводные остатки.

Все белки обновляются постоянно, для них характерен синтез и распад белка.

Концентрация белка в плазме зависит

1. от скорости синтеза,
2. выведения из организма,
3. объема циркулирующей крови.

Функции белков

1. поддерживают коллоидно-онкотическое давление, сохраняя нужный объем крови, связывая воду и задерживая ее.
2. принимают участие в системе свертывания крови
3. поддерживают pH крови, являясь одной из буферных систем
4. соединяясь с некоторыми веществами доставляют их тканям
5. поддерживают нормальный уровень катионов в крови, связываясь с железом, магнием, медью и др.
6. играют важную роль в иммунных процессах
7. выполняют регулирующую функцию, входя в состав гормонов.

Характеристика белков плазмы крови

- В плазме крови присутствует более 200 белков
- Большинство белков представлены гликопротеинами с содержанием углеводов от 10-25%
- Изоэлектрическая точка большинства белков плазмы находится в **диапазоне кислых** значений (движутся к аноду при э/ф в щелочном буфере)
- Для диагностических целей наиболее широко используются белки плазмы (и мочи)

Характеристика белков плазмы крови

Функциональные группы белков	Пример
Транспортные белки	Трансферрин, тироксинсвязывающий белок, альбумин, гаптоглобин
Белки острой фаза	СРБ, фибриноген, гаптоглобин
Иммунная защита	Компоненты комплемента, Ig G, Ig M, Ig A Кислый-альфа -гликопротеид
Ферменты	Амилаза, ренин
Свертывание/фибринолиз	Протромбин, фактор VIII, фибриноген, антитромбин III, плазминоген
Тканевые и онкофетальные белки	Альфа-фетопротеин, РЭА, СА 125, ХГЧ
Белковые гормоны	Инсулин, глюкогон, вазопрессин
Белки, поддерживающие онкотическое давление	Альбумин

Факторы, влияющие на концентрацию белков плазмы крови

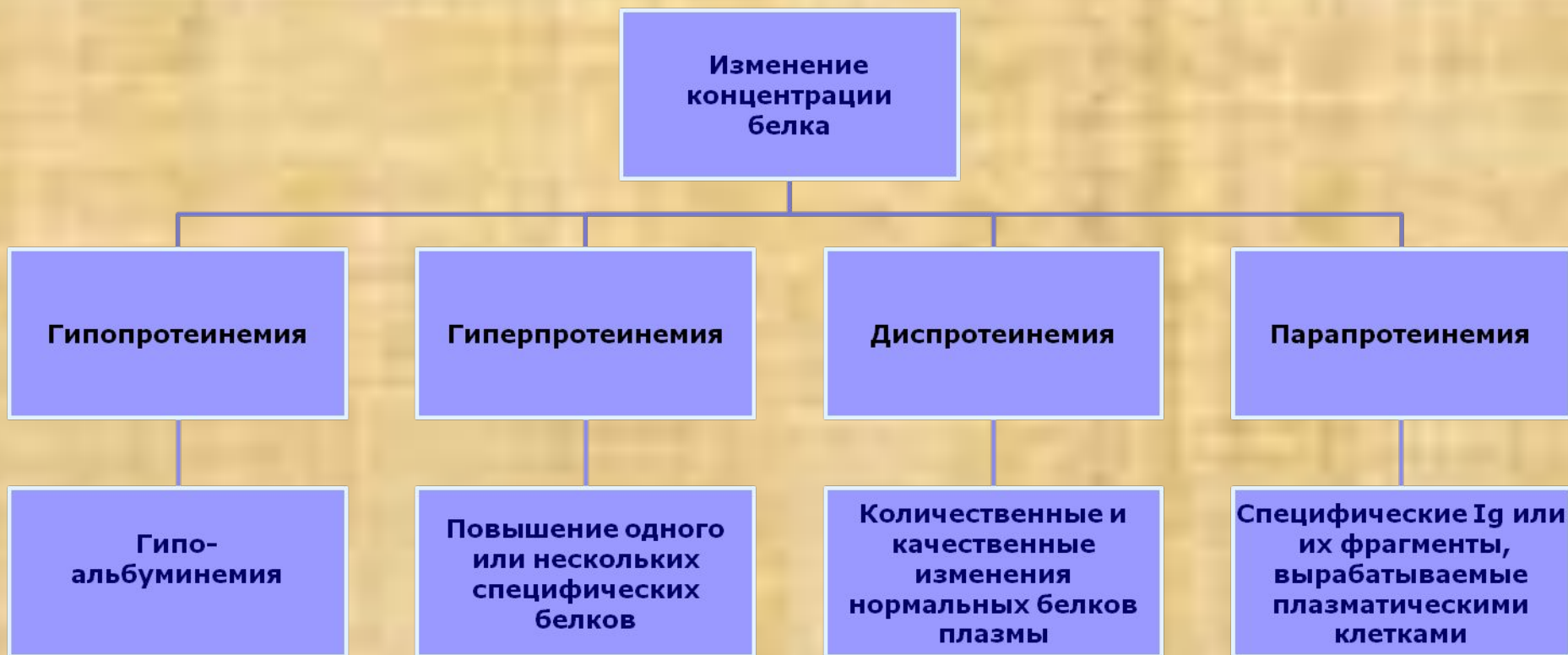
Физиологические факторы

Возраст	Увеличение с момента рождения к взрослому состоянию (с 46-70 до 64-83 г/л)
Пол	Мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию ряда белков: фетопротеин, ферритин, Ig M
Лекарства	Оральные контрацептивы, тестерон, фенотиазины, эстрогены
Физическая нагрузка	Активная физическая работа повышает белок на 10%
Генетические факторы	Имеют значения фенотипы, связанные с расовыми различиями, наследственный дефицит ряда белков
Питание	Влияет на комплимент, преальбумин, ретин-связывающий белок
Беременность	На транспортные белки, увеличивается А-фетопротеин
Окружающая среда	У жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем в зоне с холодным климатом

Факторы, влияющие на концентрацию белков плазмы крови

Патологические факторы

Потери	Патологические потери через поврежденный орган: нефротический синдром, клубочковая и канальцевая протеинурия, потери через кишечник, ожоги, кровотечения
Синтез	Синтез белков нарушается при заболеваниях печени и почек, возможна фенотипическая недостаточность
Изменение ОЦК	Происходит в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами организма
Катаболизм	Увеличивается при воспалении, тиреотоксикозе, длительная лихорадка, травмы, сепсис
Скорость утилизации	Меняется при воспалении, заболеваниях почек
Компенсаторные механизмы	Возрастание количества высокомолекулярных белков при воспалении



Общий белок. Характеристика

Концентрация белка в плазме зависит от:

- Скорости синтеза
- Скорости удаления
- Объема распределения жидкости (быстрое снижение- с увеличением объема плазмы)
- От качественного состава: эффект на концентрацию общего белка в плазме оказывают в основном изменения альбумина и иммуноглобулинов
- От изменения положения (связано перераспределением жидкости между внутрисосудистым пространством и интерстицием).

гипопротеинемии

1. Абсолютная (увеличение выделения почками альбумина, или нарушение синтеза белка при циррозе)

2. Относительная (избыточная инфузионная терапия)

Потеря белка бывает при: НС, СКВ, амилоидозе, ожогах, экссудатах, транссудатах, асцитах, сепсис, лихорадка, опухоли

Снижение меньше 50 г/л

Гиперпротеинемия

- 1. Относительная: уменьшение объема плазмы (при дегидратации)
- 2. Абсолютная: повышение в плазме одного или нескольких специфических белков (иммуноглобулинов)

Увеличение белка может быть при хроническом бактериальном воспалении, обострении вирусных инфекций (гепатит), аутоимунные болезни, парапротеинемии (больше 90 г/л) (миелома)

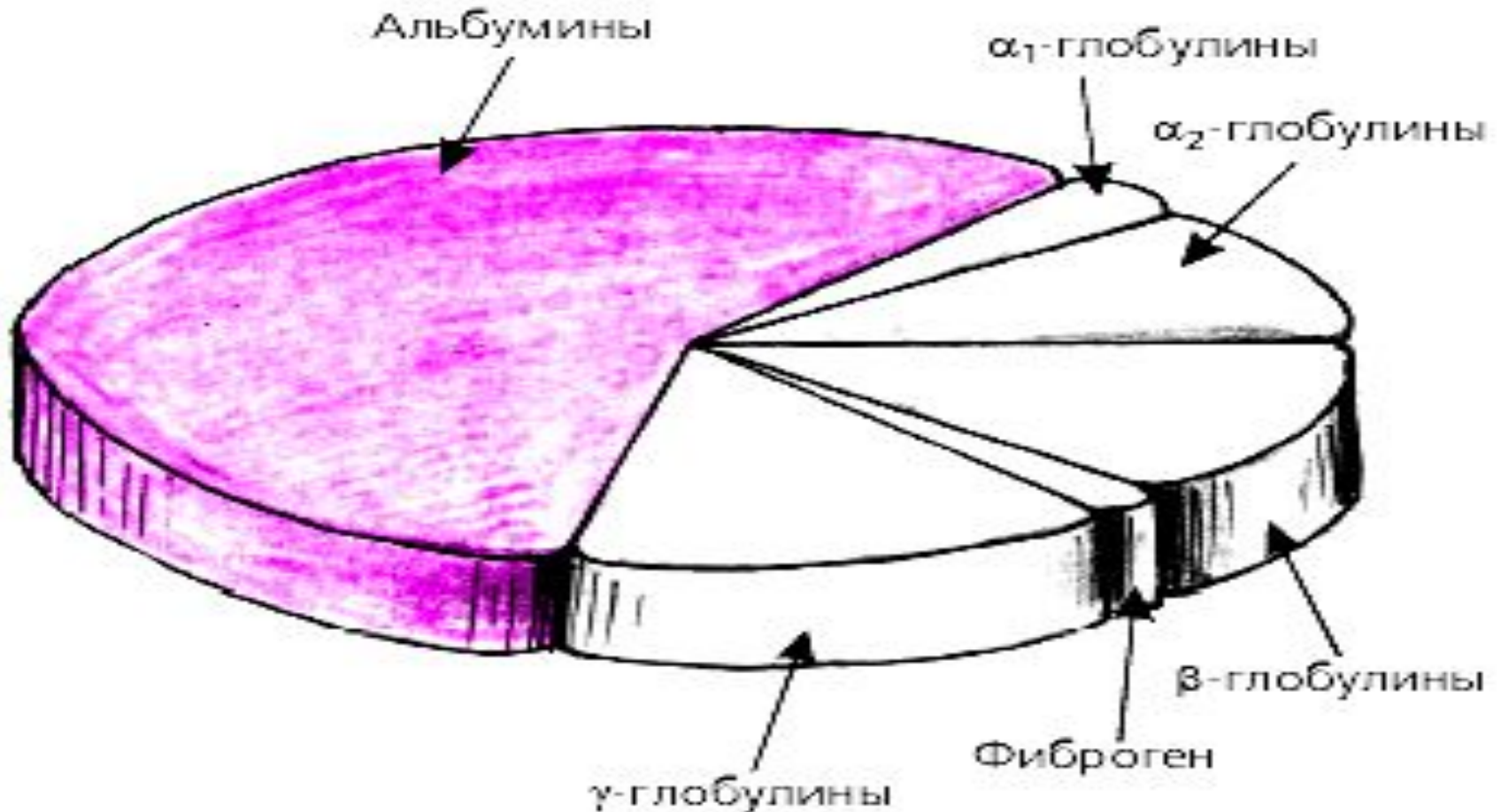
Методы определения общего белка

- Рефрактометрические
- Колориметрические
 - биуретовый метод
 - метод Лоури
 - пиррагалоловый
- Фотометрические методы
- Спектрофотометрические

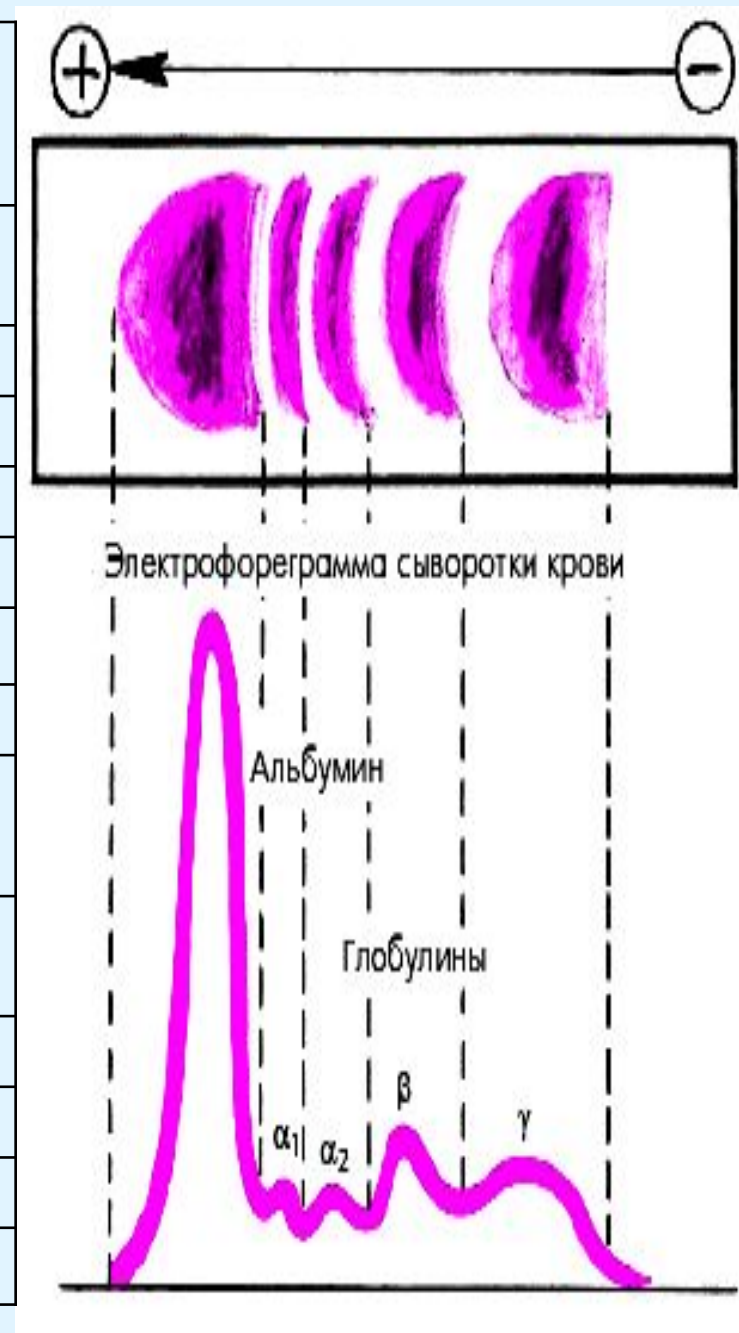
Методы определения состава белков

- Электрофоретические методы
- Иммунотурбидиметрические методы
- Иммуноферментные методы
- Латекс-агглютинация
- Иммунохемолюминесцентные

Белки, входящие в состав отдельных фракций («классическая» электрофореграмма) проводится в сыворотке



Зона электрофорграмм	«Главные» белки	«Минорные» белки
Альбуминовая (48-61 %)	<i>Альбумин</i>	Преальбумин
α-1- глобулины (2,5-5 %)	<i>α-1-антитрипсин</i>	α-1-антихимотрипсин
	ЛПВП	<i>Орозомукоид</i>
α-2- глобулины (8-11 %)	<i>α-2- макроглобулин</i>	Гемопексин
	<i>Гаптоглобин</i>	Антитромбин-III
		<i>Церулоплазмин</i>
β-глобулины (11-15 %)	<i>С3-комплемент</i>	β-2- микроглобулин
	<i>Трансферрин</i>	Комплемент С3, С4, С5, С1-S
	ЛПНП	
γ-глобулины (16-25 %)	<i>Фибриноген</i> (плазма)	Ig E
	<i>Ig A</i>	Легкие цепи Ig
	<i>Ig M</i>	Тяжелые цепи Ig
	<i>Ig G</i>	<i>СРБ</i>
		Лизоцим



Электрофорез

- Относится к полуколичественным исследованиям
- Это определяется самой «технологией» его этапов окраски проб и денситометрии
- По принятым международным правилам, первоначальная оценка результатов электрофоретического разделения сывороточных белков (выявление нормы или патологии) должна проводиться **визуально**, путем сравнения с картиной нормальной сыворотки
- Количественные данные предназначены только для документирования результатов и динамического наблюдения.

Электрофорез

- При оценке фракций только по процентному их содержанию возможны ошибки трактовки анализа. Например, при гипергамма-глобулинемии **относительное количество** альбумина (в %) окажется сниженным, хотя его абсолютная концентрация (в г/л) не меняется (**перераспределение процентов!**).
- При интерпретации результатов нет смысла придавать диагностическое значение небольшим изменениям, например, снижение содержания альбумина у пациента на 2-3% от справочных данных.

Типичные картины электрофореграмм

1. **Острое воспаление** с активацией системы комплемента и увеличением синтеза острофазных белков (α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, фибриногена, СРБ, ферритина и др.)

Проявляется **увеличением** доли **α_1 - и α_2 -глобулинов**, исследованием концентрации **С-реактивного белка, фибриногена** (в динамике) и других острофазных белков

2. **Хроническое воспаление** с усилением синтеза ряда острофазных белков, а также иммуноглобулинов;

Проявляется **умеренным возрастанием α_2 - и β -глобулинов, повышением γ -глобулинов и некоторым снижением альбумина.**

Наблюдается при хронических инфекциях, коллагенозах, аллергии, аутоиммунных процессах и при малигнизации.

Типичные картины электрофореграмм

3. **Тяжелые заболевания печени** сопровождаются **снижением синтеза альбумина и α -глобулинов**

Оценивать нарушения белково-синтезирующей функции печени следует по абсолютному содержанию альбумина (в г/л)

При хронических гепатитах и циррозах печени **возрастает** как относительное, так и абсолютное количество γ -глобулинов (β - и γ -фракции могут сливаться из-за накопления IgA), причем **превышение γ -глобулинов над альбумином является неблагоприятным прогностическим признаком.**

4. **Тяжелый иммунодефицит** врожденного или приобретенного генеза обычно сопровождается выраженным **снижением γ -глобулиновой** фракции. При этом желательно провести дополнительное количественное определение IgG, IgA и IgM.

Типичные картины электрофореграмм

5. *Нефротический синдром*

Сопровождается увеличением фильтрации белков в почках и селективной протеинурией (потеря с мочой **большого количества альбумина** и части низкомолекулярных глобулинов (α_1 -антитрипсина, трансферрина))

В печени усиливается синтез крупных протеинов α_2 -глобулинов (макроглобулин, апо-В), накапливаются в крови и формируют картину со значительным **снижением альбумина и повышением α_2 -глобулинов**.

6. *Нарушение всасывания / потеря белков*

Происходит при нефротическом синдроме, массивных ожогах, патологии желудочно-кишечного тракта. Снижается абсолютное содержание общего белка за счет альбумина. На протеинограмме оказывается **уменьшенной доля альбумина при относительном равномерном возрастании всех глобулинов**.

Типичные картины электрофореграмм

7. *Парапротеинемия*

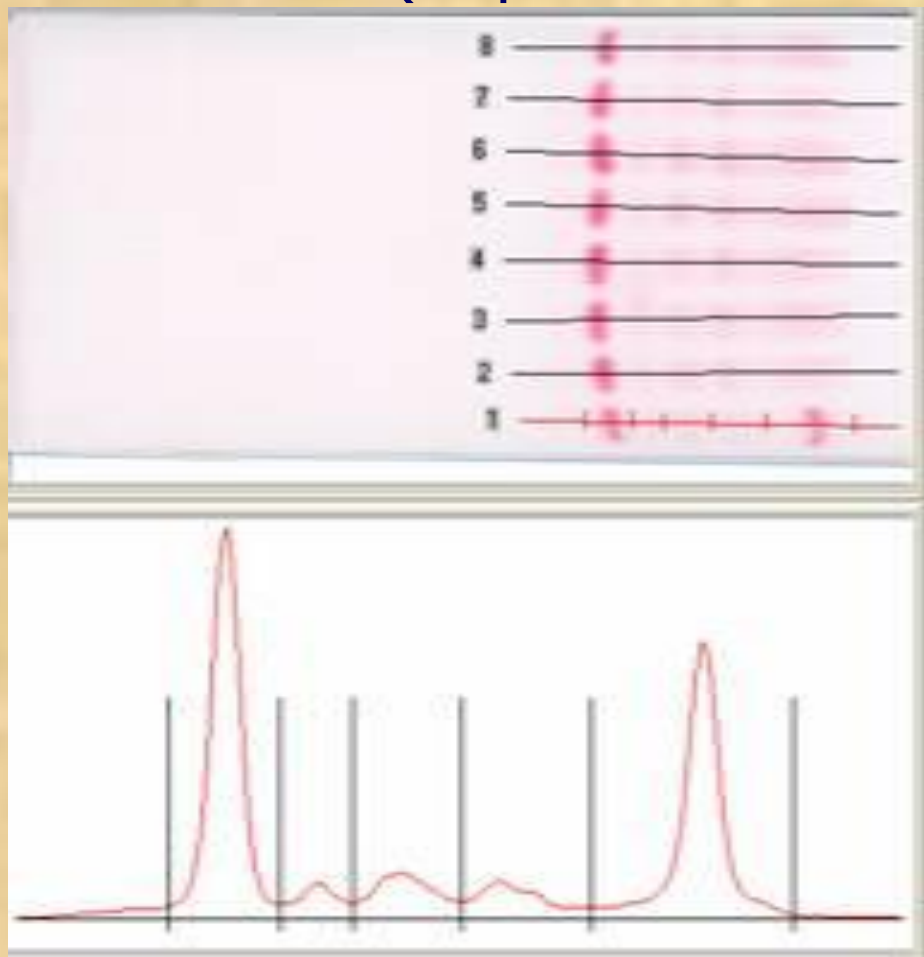
- При злокачественных и доброкачественных процессах

электрофорез является методом выбора

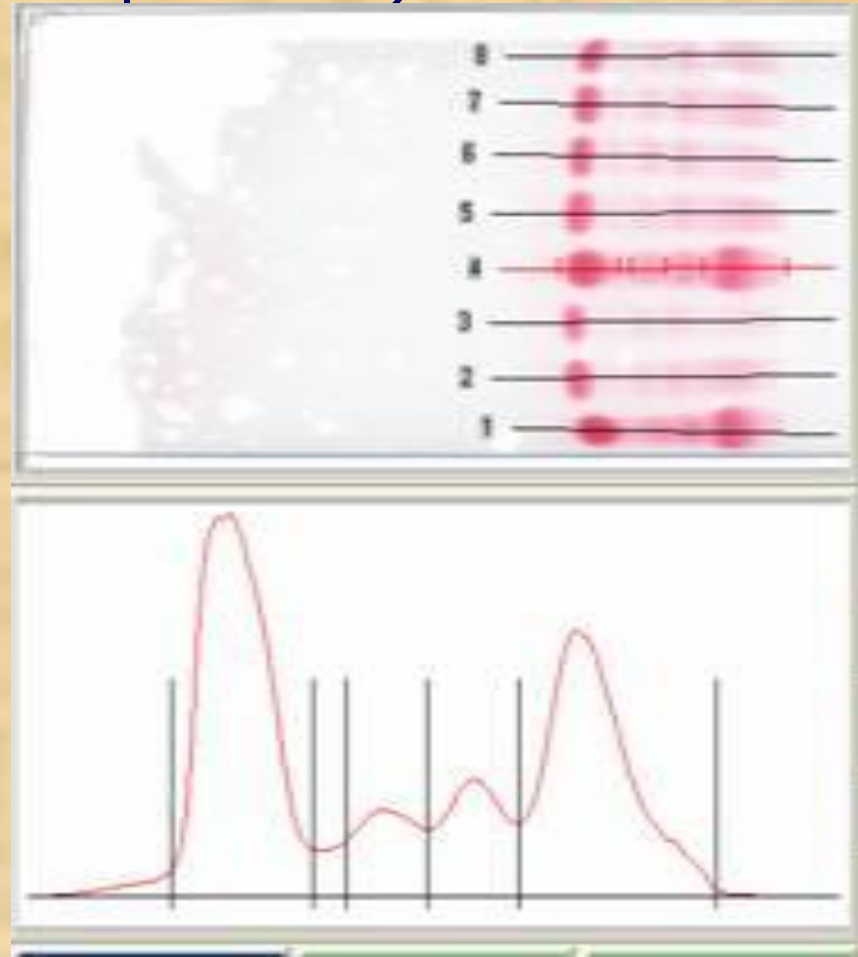
При накоплении в крови моноклональных иммуноглобулинов или фрагментов их цепей (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема) на протеинограмме появляется пик в области гамма-глобулинов (**М-градиент**), хорошо заметный визуально

- Электрофорез белков мочи, проведенный параллельно, в этом случае выявит пик, находящийся в той же области.

Изменения на электрофореграммах характерные для моноклональной гаммапатии. Резко повышена γ -глобулиновая фракция (хорошо заметен M-градиент)



норма



патология

На долю альбумина приходится 55-60% всего белка сыворотки (35-50 г/л).
Время полужизни в плазме 15-20 дней.

- Транспорт билирубина, кальция, гормонов щитовидной железы, ЖК, лекарств
- Поддержание онкотического давления плазмы (40% альбумина присутствует в кровотоке). При гипоальбуминемии снижается онкотическое давление плазмы и жидкость не возвращается в кровеносное русло из интерстиция (голодные отеки)
- Обеспечение клеток аминокислотами (альбумин пиноцитозом потребляется клетками, с последующей деградацией до аминокислот, которые используются для синтеза клеточных белков)

Снижение содержания альбумина в крови

● **1. Воспалительные процессы**

Являются самой частой причиной снижения концентрации альбумина в сыворотке крови. При этом выделяют, по крайней мере, четыре фактора, ответственных за это снижение:

1.— гемодилюция;

2.— потеря альбумина во внеклеточное пространство, связанное с повышением сосудистой проницаемости;

3.— увеличение потребления клетками в очаге воспаления;

4.— замедление синтеза как результат прямого ингибирования

Снижение содержания альбумина в крови

2. Заболевания печени

Печень сохраняет способность синтезировать значительные количества альбумина до тех пор, пока функциональная способность паренхиматозных клеток не снизится на 50%.

Механизмы снижения:

1. увеличение уровня иммуноглобулинов,
2. потеря альбумина во внеклеточное пространство,
3. прямое ингибирование синтеза токсинами, включая алкоголь.

Содержание альбумина не коррелирует с тяжестью, прогнозом, снижением функции печени при остром гепатите и циррозе печени

Снижение содержания альбумина в крови

- **3. Потеря с мочой**

- Низкий уровень альбумина в плазме выявляют у пациентов с нефротическим синдромом (увеличивается потеря многих белков через клубочки).

- Печень компенсирует потери белка значительным ускорением синтеза многих белков, включая альбумин. В результате, концентрация белков с высокой молекулярной массой: α_2 -макроглобулина, гаптоглобина и аполипопротеинов повышается более или менее пропорционально потере альбумина.

- Электрофоретическая картина: увеличение фракции α_2 -глобулинов и уменьшение большинства других белковых фракций.

Снижение содержания альбумина в крови

4. Потеря альбумина через желудочно-кишечный тракт

- Острые воспалительные заболевания кишечного тракта увеличивают потери альбумина, сравнимые с таковыми при нефротическом синдроме.
- Определение уровня альбумина рекомендуют также для выявления недостаточного поступления белка в организм (анорексия).

Методы определения альбумина

1. *Электрофорез.*

После разделения белков сыворотки крови на носителе — ацетате целлюлозы или агарозе, процентное соотношение между различными фракциями рассчитывают с помощью денситометра.

Метод является трудоемким и приводит к завышению концентрации альбумина, поскольку он обладает более высоким сродством, по сравнению с другими белками сыворотки крови, практически ко всем известным красителям

Методы определения альбумина

2. Использование органических анионов и красителей

Данная группа методов основана на образовании комплекса альбумин-краситель. **Бромкрезоловый зеленый** для определения альбумина был предложен F. Rodkey в 1965. Реакцию обычно проводят при pH 4,2–4,5, фотометрию осуществляют при 620–630 нм.

Методы определения альбумина

В список красителей используемых для определения альбумина, включены индикаторы, используемые для кислотно-основного титрования:

- бромкрезоловый зеленый (БКЗ);
- бромкрезоловый фиолетовый (БКФ);
- бромфеноловый синий (БФС)

Методы с использованием БКФ были адаптированы к анализаторам различного типа, но они обладают рядом неудобств:

- не дооценивают концентрацию альбумина в сыворотке при почечной недостаточности и обструктивной желтухе;
- обладают более низкой чувствительностью по сравнению с методами, использующими БКЗ;
- трудностью стандартизации и работы с другим биологическим материалом, поскольку БКФ плохо связывается с бычьим альбумином.

Методы определения альбумина

- *Технология «сухой» химии.* В тест-полосках, предназначенных для определения альбумина в сыворотке человека, в качестве реактива использован БКЗ. Интенсивность окраски цветного комплекса определяют с помощью отражательной фотометрии.

Методы определения альбумина: иммунохимические

- иммунохимические методы обладают высокой специфичностью и могут использоваться для анализа различных жидкостей организма, в которых концентрация альбумина низка, в частности, моча или спинномозговая жидкость

микроальбуминурия

- Нормоальбуминурия (экскреция менее 30 мг/сутки)
- **Микроальбуминурия (30-300 мг/сутки)**
- Протеинурия (экскреция с мочой альбумина более 300 мг/сутки). Своевременное начало лечения нефропатии улучшает прогноз развития ХПН при ДН

Острая фаза воспаления

Белки острой фазы

- Важнейший аспект ОФ - радикальное изменение биосинтеза белков в печени.
- Понятие "белки острой фазы" объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в совокупности реакции воспалительного ответа организма на повреждение.
- Белки ОФ синтезируются в печени, их концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что и определяет ценность этих тестов для клинической лабораторной диагностики.

Схема реакции острой фазы воспаления

Повреждающие факторы:

- хирургическая операция
- ожог
- бактериальная инфекция
- рост и развитие опухоли
- химические агенты
- другие

Местная реакция:

- изменение просвета кровеносных сосудов
- агрегация тромбоцитов и образование тромба
- аккумуляция нейтрофилов и макрофагов
- высвобождение протеаз и других лизосомальных ферментов
- образование кининов, простагландинов и других медиаторов

Общая реакция:

- боль
- ↑ температура
- лейкоцитоз
- ↓ Fe и Zn в сыворотке
- ↑ секреции гормонов
- ↑ синтеза белков ОФ

Острая фаза воспаления

Повреждение и некроз клеток

Репаративные процессы

Регуляция острой фазы воспаления

Наиболее важные растворимые факторы, регулирующие синтез белков ОФ в печени можно разделить на 4 группы:

1. ИЛ-6 и сходные с ним по действию
2. ИЛ-1 и сходные с ним по действию (ИЛ-1 а, ИЛ-1в, факторы некроза опухолей ФНО).
3. Глюкокортикоиды
4. Факторы роста, к числу которых относятся инсулин, факторы роста гепатоцитов, фибробластов, тромбоцитов.

Регуляция синтеза белков ОФ не является универсальной. Это сложный многофакторный механизм, отдельный для каждого белка. Каждый из цитокинов выполняет уникальную, независимую функцию. В общих чертах можно представить, что **ЦИТОКИНЫ** действуют как первичные **СТИМУЛЯТОРЫ** генной экспрессии, **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ** и **ФАКТОРЫ РОСТА** являются **МОДУЛЯТОРАМИ** действия цитокинов.

Белки острой фазы

Изменения концентраций реактантов острой фазы при умеренном воспалении



Белки острой фазы воспаления

- Концентрация белков ОФ увеличивается в течение первых 24-48 часов.
- Классически ОФ длится несколько дней, что указывает на защитную, гомеостатическую природу этого важного ответа.
- Однако нормальный цикл может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов или при нарушении механизмов контроля и регуляции.
- Нарушение механизмов регуляции ОФ повреждения тканей может привести к развитию осложнений, например, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней накопления, таких как реактивный амилоидоз.

Классификация белков ОФ по степени увеличения их концентрации

1.	«Главные» реактанты ОФ, увеличение концентрации в 100-1000 раз в течение 6-12 ч
	Концентрация в сыворотке крови здорового человека (г/л)
С-реактивный белок (СРБ) Амилоидный белок сыворотки	< 0.005
2.	Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение 24 ч
	Концентрация в сыворотке крови здорового человека (г/л)
Орозомукоид (кислый α_1 -гликопротеид)	0,4 - 1,3
α_1 - Антитрипсин	1,4 - 3,2
Гаптоглобин	0,5 - 3,2
Фибриноген	2,0 – 4,0 (плазма)
3.	Незначительное увеличение концентрации (на 20 - 60%) в течение 48 ч
	Концентрация в сыворотке крови здорового человека (г/л)
Церулоплазмин	0,2 - 0,5

Классификация белков ОФ по степени увеличения их концентрации

4.	Нейтральные реактанты ОФ
	Концентрация в сыворотке крови здорового человека (г/л)
Иммуноглобулин G	8 - 20
Иммуноглобулин A	0,9 - 4,5
Иммуноглобулин M	0,6 - 2,5
α_2 - Макроглобулин	1,2 - 3,2
5.	"Негативные" реактанты ОФ, уровень может снижаться в течение 12 - 18 ч
	Концентрация в сыворотке крови здорового человека (г/л)
Альбумин	37 - 53
Трансферрин	2,3 - 4,3
Преальбумин	0,25 - 0,45

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СРБ

- Патология новорожденных (сепсис)
- Диагностика воспалительного процесса, его мониторинга
- Оценка качества проводимой противовоспалительной антибиотикотерапии
- Послеоперационные осложнения
- Аутоиммунные заболевания
- Онкозаболевания
- Сердечно-сосудистая патология

О чем свидетельствует СРБ

Бактериальная инфекция.

При ней самые высокие уровни СРБ (**100 мг/л и выше**).
При терапии уровень СРБ снижается уже на следующий день, если нет – необходимо более эффективное антибактериальное лечение.

Вирусная инфекция.

СРБ может повышаться незначительно (**меньше 20 мг/л**), это позволяет отличить вирусные инфекции от бактериальных.

Сепсис у новорожденных.

При подозрении на такой сепсис уровень СРБ более **12 мг/л** - указание на немедленное начало противомикробной терапии.
(у части новорожденных бактериальная инфекция может и не повышать СРБ)

О чем свидетельствует СРБ

Послеоперационные осложнения.

Если в течение 4-5 дней после операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указание на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса)

Сопутствующие бактериальные инфекции.

При любых заболеваниях присоединение бактериальной инфекции повышает СРБ более 100 мг/л; при этом повышаются также α 1-антитрипсин и орозомукоид

Некроз тканей

Вызывает острофазный ответ, похожий на таковой при бактериальной инфекции.

Острофазный ответ возможен при:

инфаркте миокарда,

при опухолевых некрозах тканей почки, легких, толстого кишечника.

Если **при высоком уровне СРБ нет** явных признаков воспаления, больного следует обследовать на **онкозаболевания**

СРБ при контроле лечения хронических заболеваний

Системные ревматические заболевания.

Резко увеличивается уровень СРБ, его уменьшение при ревматоидном артрите указывает на эффективность лечения.

При системном васкулите отслеживание СРБ позволяет минимизировать дозы стероидов.

Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона вызывает сильную ОФ реакцию, при неспецифическом язвенном колите ОФ реакция незначительна, при функциональных расстройствах белки ОФ обычно не повышены.

СРБ после ОИМ

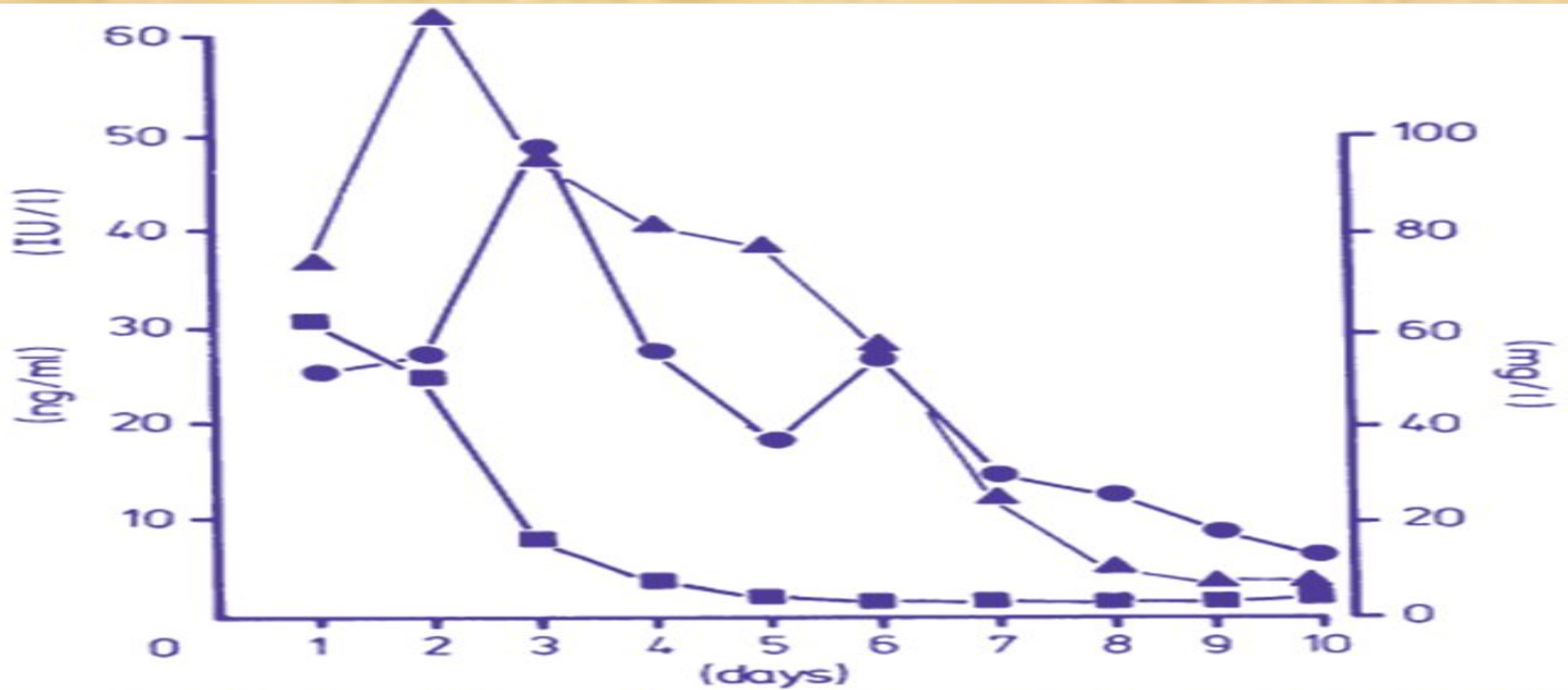


Fig. 2 Daily median values for C-reactive protein (●) in mg/l, creatine kinase MB (■) in IU/l, and cardiac troponin (▲) in ng/ml after myocardial infarction in the same 17 patients as in Fig. 1.

СРБ достигает максимума на 3-ий день после ИМ и затем снижается, параллельно с уровнями других кардиальных белков

Основные методы определения СРБ

1. Инструментальные

2. Методы, не требующие лабораторного оборудования:

Латекс-агглютинация

может использоваться как быстрый полуколичественный метод определения С-реактивного белка. Его назначение - скрининг повышенных концентраций, после чего следует перейти к мониторингу с использованием количественных методов.

Инструментальные методы определения СРБ

- Иммуноферментный (ИФА) : 5-100 мг/л
- Высокочувствительный ИФА: 0,1-20 мг/л
- Иммунотурбидиметрический: 5-200 мг/л
- Количественная нефелометрия: 5-200 мг/л
- Иммунохемолюминисцентный: 11 мг/л

Латекс-агглютинация

**Для полуколичественного определения СРБ
в сыворотке и плазме крови
при воспалительных
процессах**

**Агглютинация
на сенсibilизированных
полистироловых частицах.**

**Чувствительность >6 мкг/мл.
Контроли положительный
и отрицательный.**

Время анализа не более 3 мин.



ОФ при контроле онкозаболеваний

Злокачественные опухоли.

Возможны различные изменения уровней белков ОФ, это зависит от присоединения инфекции, некроза тканей, нарушения функций органов из-за непроходимости респираторных путей или желудочно-кишечного тракта, влияния иммуносупрессии и химиотерапии.

Сильная ОФ реакция наблюдается при некрозе солидных опухолей.

Лимфомы редко сопровождаются тканевым некрозом и изменением спектра белков плазмы.

При миеломе очень сильная ОФ реакция - плохой прогностический признак

Орозомукоид

(α -1-кислый гликопротеин)

- Синтезируется преимущественно в печени, а также лейкоцитами и некоторыми опухолевыми клетками
- Связывает лекарственные вещества: лидокаин, обзидан, пирамидол, прогестерон
- Влияет на адгезию тромбоцитов *in vitro*, ингибирует активацию тромбоцитов и подавляет иммунореактивность

Орозомукоид (α -1- кислый гликопротеид)

СНИЖЕНИЕ	ПОВЫШЕНИЕ
<p>Новорожденные Прием эстрогенов Нефротический синдром Заболевания печени Потери белка Наследственный дефицит Беременность</p>	<p>Реакции острой фазы (на поздних стадиях) Злокачественные новообразования Почечная недостаточность Инфаркт миокарда Прием глюкокортикоидов (или повышение эндогенных глюкокортикоидов) Физическое напряжение Ревматоидный артрит Системная красная волчанка</p>

α_1 -антитрипсин

- Обеспечивает на 80 % антипротеазную активность сыворотки (ингибирует трипсин, химотрипсин, плазминоген, каллекреин, ренин, урокиназу)
- Наиболее клинически значимо - подавление активности лейкоцитарной эластазы
- Дефицит протеолитической активности белка приводит к потере эластичности легочной ткани (не подавляется активность лейкоцитарной эластазы, которая повреждает эластин альвеол) и способствует развитию эмфиземы
- Встречается наследственный дефект синтеза α_1 -антитрипсина, который не способен секретироваться гепатоцитами, что приводит к поражению печени
- Встречается наследственный дефицит уровня активности α_1 -антитрипсина (15-20% от нормы)

α_1 -антитрипсин

СНИЖЕНИЕ	ПОВЫШЕНИЕ
<p>Нефротический синдром Наследственный дефицит (эмфизема, неонатальный холестаза, цирроз) Тяжелый гепатит Острый панкреатит</p>	<p>Реакции острой фазы (на поздних стадиях) Беременность Прием эстрогенов Заболевания печени Туберкулез Рак легкого</p>

Оценка фазы реакции острой фазы

	α_1 -кислый гликопротеин (орозомукоид)	α_1 -антитрипсин	СРБ
Реакция острой фазы	↑	↑	↑
Повышенный уровень кортикостероидов	↑	=	=
Повышенный уровень эстрогенов	=	↑	=
Начало реакции острой фазы	=	=	↑
Стихание реакции острой фазы	↑	↑	= / (↑)

Гаптоглобин

СНИЖЕНИЕ	ПОВЫШЕНИЕ
<p>Цирроз печени Гемоглобинурии Гемофилии Гемолитические анемии Синдром мальабсорбции</p>	<p>Реакции острой фазы Холестааз Болезнь Ходжкина Деструкция соединительной ткани (коллагенозы, ревматизм, сепсис, опухоли, ОИМ, пневмония) Кортикостероидная терапия</p>

Церулоплазмин

- Медьсодержащий гликопротеин
- Является депонирующим белком для меди (95%)
- Участвует в обмене железа, окисляя железо 2-х валентное до 3-х валентного
- Прооксидантные свойства: активирует окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина
- Антиоксидантные свойства: инактивация свободных радикалов кислорода, миелопероксидазы

Церулоплазмин

СНИЖЕНИЕ	ПОВЫШЕНИЕ
<p>Наследственная болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)</p> <p>Цирроз печени</p> <p>Болезнь Альцгеймера</p> <p>Нарушение питания</p> <p>Синдром мальабсорбции</p> <p>Энтеропатии</p>	<p>Шизофрения</p> <p>Множественная миелома</p> <p>Меланома</p> <p>Острый инфаркт миокарда</p> <p>Острый инсульт</p> <p>Острые и хронические инфекции</p> <p>Ревматоидный артрит</p> <p>Активный хронический гепатит</p>

Прокальцитонин (ПКТ)

- Прогормон кальцитонина, состоящий из 116 аминокислот
- В нормальной физиологии - предшественник кальцитонина, который регулирует метаболизм костей и кальция, а также ингибирует резорбцию кости остеокластами
- Уровни прокальцитонина значительно **повышаются при системных бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях.**
- Продуцируется не только клетками щитовидной железы и легкого. **Микробная инфекция стимулирует повсеместное увеличение экспрессии гена кальцитонина** и индукцию предшественников кальцитонина во всех тканях и типах клеток организма

Прокальцитонин (ПКТ)

Диапазон концентраций	Клиническое состояние	Клиническая оценка
Менее 0,05 нг/мл	Здоровый человек	Нормальный уровень. Нет СВР
0,05 нг/мл-0,5 нг/мл	Незначительное повышение	Недостоверная СВР. Возможно локальная инфекция
0,5 нг/мл-2,0 нг/мл	Умеренная достоверная системная воспалительная реакция (СВР)	При доказанной инфекции диагноз сепсиса наиболее вероятен
2,0 нг/мл-10,0 нг/мл	Тяжелая системная воспалительная реакция	Высокий риск развития полиорганной недостаточности
Более 10,0 нг/мл	Выраженная системная воспалительная реакция. Тяжелый сепсис	Высокий риск летального исхода

Прокальцитонин

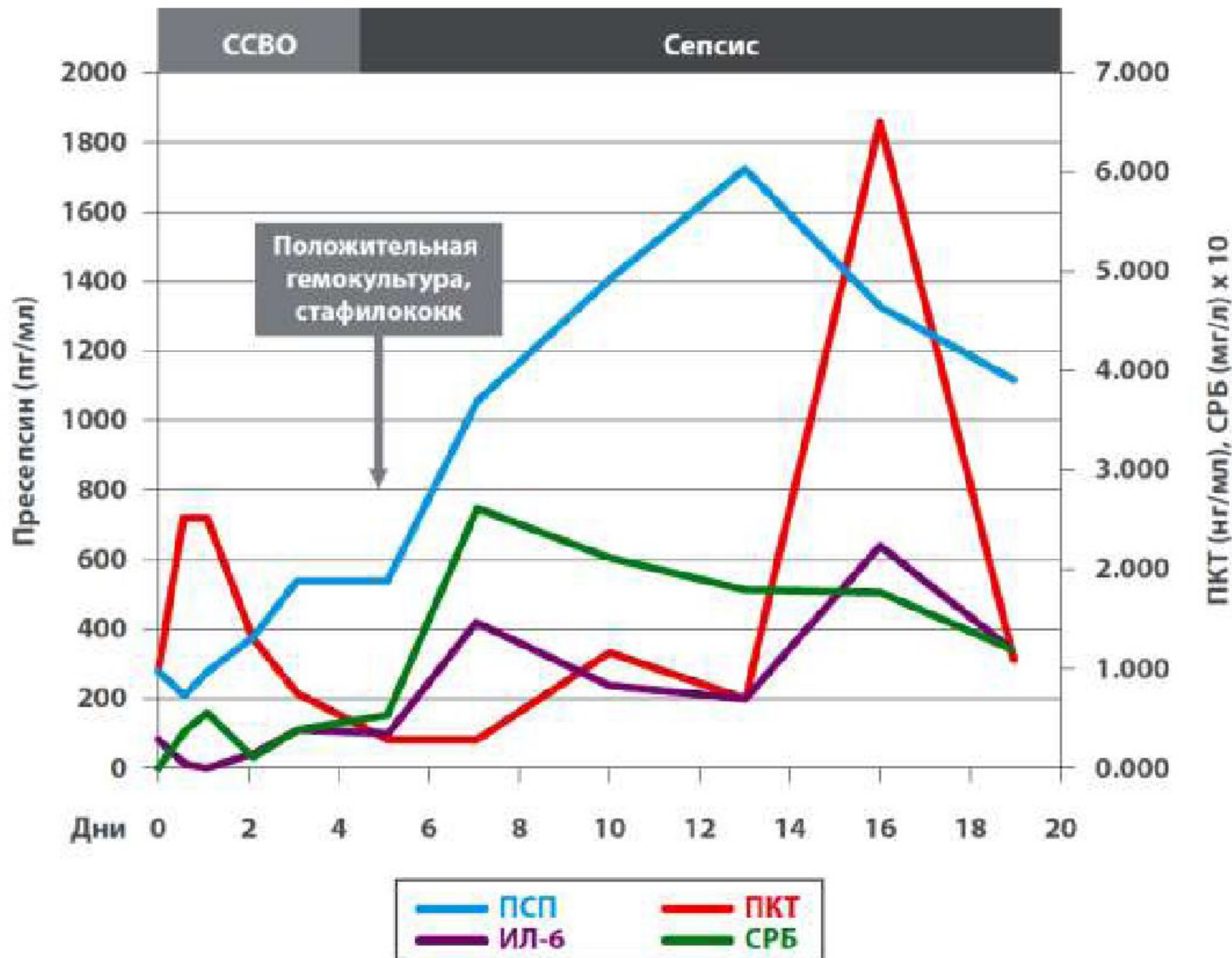
- В качестве маркера диагностики сепсиса, септического шока и тяжелых бактериальных инфекций, дифференциального диагноза инфекционной и неинфекционной этиологии лихорадки неясного генеза.
- Для мониторинга состояния больных с сепсисом, оценки эффективности проводимого лечения
- ПКТ подходит для ранней диагностики инфекционных осложнений у :
 - Хирургических пациентов
 - Пациентов интенсивной терапии
 - Реципиентов после пересадки органов
 - Пациентов на искусственной вентиляции
 - Пациентов с иммуносупрессией
 - Пациентов с нейтропенией

ПКТ имеет большую прогностическую и диагностическую по сравнению с традиционными маркерами тяжести инфекции (температура тела, уровень лейкоцитов в периферической крови, С-реактивным белком)

Пресепсин (ПСП)

- *Пресепсин (ПСП) – это белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с ЛПС*
- Пресепсин - это гуморальный белок, выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе
- Новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику
- Эффективен для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Динамика маркеров сепсиса при ожоге



Пресепсин

- Разработан автоматический метод определения уровня ПСП в цельной крови с использованием иммунохемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
- Нижний предел определения составляет 13,4 пг/мл, линейность – до 20000 пг/мл, продолжительность анализа – 17 мин
- Интерференции с билирубином, гемоглобином, липидами триглицеридами и ревматоидным фактором не наблюдалось

Азотсодержащие конечные метаболиты.

Мочевина

Осмотически активное вещество (легко проходит через мембраны клеток) может обуславливать нарушение водного-солевого обмена (задержка воды в тканях)

Снижение уровня мочевины в крови связано с:

- Тяжелыми поражениями печени
- Нарушением всасывания в кишечнике
- Парентеральным питанием
- Диетой с очень низким содержанием белка

Увеличение уровня мочевины (уремия) в крови обусловлено:

- Началом развития почечной недостаточности, ухудшением гемодинамики в почках, опухолях в мочевыводящих путях
- Патологическими состояниями с усиленным распадом белка (перитонит, ожоги, гемолитические желтухи, лейкемии, желудочно-кишечные кровотечения)

Азотсодержащие конечные метаболиты.

Креатинин

Увеличение уровня **креатинина** в крови обусловлено:

- Задержкой метаболита в организме (острое и хроническое нарушение функции почек; обтурация мочевых путей, непроходимость кишечника)
- Усиленным образованием метаболита (ожоги, лихорадочные состояния, травма мышц, дерматомиозит, инфекционные заболевания)
- Эндокринными нарушениями (сахарный диабет, гипертиреоз, гипофункции надпочечников)

Азотсодержащие конечные метаболиты.

Креатинин

Уменьшение уровня **креатинина** в крови обусловлено:

- Возрастным уменьшением мышечной массы
- Характером питания
- Физиологическим состоянием организма (беременность)

Скорость клубочковой фильтрации

- Является показателем функции почечной ткани
- СКФ играет важную роль для терапевтических целей и при дозировке лекарственных препаратов, выводимых с мочой
- Стадии хронической почечной недостаточности оцениваются на основании оценки СКФ, которая вычисляется по **сывороточному уровню креатинина.**
- СКФ позволяет выявить больше случаев хронической почечной недостаточности, чем измерение только уровня сывороточного креатинина.

Формулы для оценки СКФ по значению уровня креатинина в сыворотке

Клинически значимую оценку СКФ проводят по формулам, куда вводят параметры связанные:

- креатинина
- возраст, пол,
- площадь поверхности тела

- Норма СКФ для женщин - 100 мл/мин на 1,73 м², а для мужчин – 120 мл/мин на 1,73 м².

Формула Коккродта – Голта

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{Вес в кг} \times \text{К}}{\text{креатинин сыворотки}}$$

Где К- 1,23- для мужчин и 1,05- для женщин
С последующей стандартизацией по площади поверхности тела. Результат выражали в мл/мин/1,73м².

MDRD - «Модификация диеты при почечной недостаточности»

- **Формула MDRD** (для непосредственного вычисления СКФ), дающая более точную оценку

$$\text{СКФ} = 170 \times (\text{SCr, мг/дл})^{-0,999} \times \text{Возраст}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (для женщин)} \\ \times \text{азот мочевины в крови}^{-0,17} \times \text{альбумин сыворотки}^{0,318}$$

Особенности данного определения

- Не проверена точность для различных национальностей, диабетиков, пациентов моложе 18 и старше 60 лет.

- при хронической почечной недостаточности (ХПН) 1-ой стадии заниженную оценку СКФ и

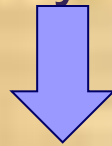
- при ХПН 4-ой – 5-ой стадии завышенную оценку СКФ

У детей клинически пригодные
оценки СКФ дают **формулы**
Кунахана–Баррата и Шварца

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} =$$
$$0,43 \times \text{рост} : \text{креатинин}$$
$$\text{сыворотки}$$

Клиренс креатинина

Клиренс креатинина (проба Реберга-Тареева) – величина, отражающая какой объем плазмы очищается от определенного вещества (креатинин, инулин, мочевина) за 1 мин



Клубочковая фильтрация



Скорость клубочковой фильтрации

Клиренс креатинина (проба Реберга)

- Клиренс креатинина вычисляется по результатам исследования креатинина в пробе суточной мочи и разовому значению креатинина в сыворотке
- При неполном сборе мочи результаты будут неточными
- Креатинин не является идеальным маркером, поскольку выводится также и путём секреции почечными канальцами
- Минутный объем фильтрации в почках зависит от роста и веса человека
- Особенно важно это учитывать при проведении пробы Реберга у детей, поскольку соответствующие возрастные референсные значения даны в пересчете на стандартную поверхность тела (1,73 м²).

Клиренс креатинина

Подготовка к исследованию:

- Избегать интенсивных физических нагрузок, исключить крепкий чай, кофе, алкоголь, соблюдать обычный водный режим (1500-1800 мл жидкости), ограничить прием мясной пищи.
- Прием кортикотропина, кортизола, тироксина, метилпреднизолона, фуросемида и других лекарственных препаратов может оказывать влияние на величину фильтрации.

Клиренс креатинина

Правила проведения анализа:

- Собирается вся суточная моча пациента, определяется объем собранной мочи
- Наиболее достоверные показатели клубочковой фильтрации получают в тех случаях, когда минутный диурез не менее 1 мл/мин (суточный объем мочи меньше 1440 мл) и не более 2 мл/мин (суточный объем мочи более 2800 мл)
- Важнейшим условием выполнения этого исследования является строгий учет времени, в течении которого собирают мочу
- Кровь для определения креатинина из вены берут утром натощак, однократно.

Клиренс креатинина

Клиренс креатинина соответствует отношению концентрации его в моче и в плазме в 1 мин

$$КК = (M \times V) : P$$

M- концентрация в моче

P- концентрация в плазме

V- диурез в мл/мин

Канальцевая реабсорбция воды

- Для оценки функции почек использовали также показатель канальцевой реабсорбции (КР) воды (%), определяемый по формуле
- $КР = C - V / V * 100$
- где КР – реабсорбция воды в канальцах (%), С – клиренс (величина в мл/мин/1,73м²), V—диурез (мл/мин). При нормальной функции почек показатель КР воды составляет 97-99%.

Цистатин С

- Белок с малой мол. массой
- Ингибитор цистеиновых протеаз
- Синтезируется всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью
- Свободно фильтруется почечными клубочками
- Не секретировается канальцами
- Выделяется только через почки
- Реабсорбируется и расщепляется в клетках почечных канальцев
- Имеет 100% клиренс (полностью фильтруется в почках)
- Не зависит от факторов воспаления
- *Уровень в плазме и в моче не зависит* от мышечной массы, возраста, пола, этнической принадлежности

Цистатин С – клиническое значение

(Иммунотурбодиметрический метод)

При ренальной патологии уровень цистатина С возрастает значимо:
в плазме –от 2 до 5 раз, в моче – до 200 раз!

Цистатин С - высокочувствительный и специфичный маркер
понижения скорости клубочковой фильтрации

Его повышение сопровождается :

- хронические заболевания почек (ХЗП)
- сахарный диабет
- сердечную недостаточность
- инфаркт миокарда
- ишемический инсульт
- при болезни Альцгеймера